

УДК: 616.36: 616-006.31/311

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Г.И. Непомнящих, О.А. Постникова, Н.П. Домникова, М.А. Бакарев

*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, г. Новосибирск
630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; e-mail: gi_nepom@soramn.ru*

Опухолевая инфильтрация печени, интоксикация и цитостатическая терапия определяют развитие значительных полиморфных структурных изменений печени, в том числе диффузной дистрофии смешанного генеза (жировой, клеточно-инволютивной, пигментной), гетерогенных некротических процессов и диффузного фиброза. Опухолевая инфильтрация печени в сочетании с полихимиотерапией индуцирует выраженный внутри- и внеклеточный холестаз. Иммуносупрессия обуславливает активацию бактериального, вирусного и грибкового поражения печени.

Ключевые слова: гемобластозы, опухолевая инфильтрация печени, вирусные гепатиты, патоморфология.

MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF LIVER PATHOLOGY IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

G.I. Nepomnyashchikh, O.A. Postnikova, N.P. Domnikova, M.A. Bakarev

*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology, Siberian Branch of RAMS
2, Timakova str., 630117-Novosibirsk, Russia, e-mail: gi_nepom@soramn.ru*

Neoplastic infiltration of the liver, intoxication and cytostatic therapy are associated with profound polymorphic changes of liver structure, including extensive dystrophic (fatty, involutive, pigmental) and heterogenous necrotic processes, diffuse fibrosis. Neoplastic infiltration of the liver combined with polychemotherapy induces prominent intra- and extracellular cholestasis. Immunosuppression causes activation of bacterial, viral and mycotic infection and aggravation of hepatic damage.

Key words: hemoblastosis, neoplastic liver infiltration, viral hepatitis, pathomorphology.

При гемобластозах существует много факторов, ведущих к патологическим изменениям печени. Соответственно, и терапевтические подходы различаются в зависимости от характера поражения печени [2, 3]. Окончательная идентификация этиологии и механизма поражения печени возможна после морфологического исследования этого органа, осуществить которое у пациентов с гемобластозами часто невозможно, поскольку проведение биопсии печени сопряжено с высоким риском развития осложнений [11]. Тем не менее актуально исследование структурных изменений печени при лимфопролиферативных заболеваниях и острых лейкозах, в том числе для выработки клинкоморфологических критериев, ассоциированных с различными патогенетическими механизмами поражения печени, и обоснования лечебной тактики,

поскольку полиэтиологичность и полиморфизм изменений печени затрудняют интерпретацию роли различных факторов (опухолевой инфильтрации, цитостатической терапии, сопутствующих заболеваний) в патогенезе поражения печени при гемобластозах [7, 8, 10].

Цель исследования – изучение патологии печени при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях на основе сопоставления клинических данных и результатов патоморфологического исследования.

Материал и методы

Обследованы 60 пациентов (39 мужчин и 21 женщина) в возрасте 18–77 лет с гемобластозами, из них с острыми лимфобластными лейкозами – 11, с острыми нелимфобластными лейкозами – 16, со злокачественными лимфомами – 26, с парапро-

теинемическими гемобластозами – 7 больных. Клинический диагноз верифицирован на основании результатов цитологического исследования крови и пунктатов костного мозга, гистологического исследования лимфатических узлов, иммунофенотипирования клеток костного мозга и/или лимфатических узлов. Обследование включало клинико-лабораторные методы для выявления патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны и серологический анализ маркеров вирусных гепатитов. Всем пациентам проводили стандартную противоопухолевую терапию.

Проведено патоморфологическое исследование 57 аутопсийных образцов и 3 чрескожных пункционных или интраоперационных гепатобиоптатов. Для чрескожной пункционной биопсии использовали одноразовые пункционные иглы, длина столбика ткани составляла 1,5–2,0 см при диаметре 0,3 см. При краевой интраоперационной биопсии отсекали фрагмент ткани печени размером не менее 1,0×0,5×0,4 см. При аутопсийном исследовании отсекали от 2 до 5 фрагментов печени объемом 1 см³. Образцы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина; парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с окраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, реактивом Шиффа. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью статистической программы SPSS 10.0. При оценке прогностической значимости переменных для определения отношения шансов (OR) и 95 % доверительного интервала (CI) использовали модель логистической регрессии. Переменные со значением $p < 0,1$ использовали для многофакторного анализа, применяя метод бинарной логистической регрессии. Различия считались достоверными при значении вероятности ошибки $p < 0,05$, а также значении отношения шансов (OR) $> 1,0$. Сравнение средних величин проводили с применением критерия Стьюдента; для непараметрических критериев использовали критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Наиболее значимой особенностью патологии печени при гемобластозах явилась опухолевая инфильтрация органа. При ее наличии доминировали клинические синдромы, связанные с прогрессиру-

ванием гемобластоza: опухолевой интоксикации, гиперпластический и геморрагический. При отсутствии опухолевой инфильтрации проявления опухолевой прогрессии отмечались в половине случаев, при этом значительно чаще обнаруживали гепато- и спленомегалию, а также биохимические маркеры цитолитического синдрома, которые были повышенными у пациентов с патологией гепатобилиарной системы, диагностированной до начала химиотерапии. У больных с позитивным HBsAg цитолитический синдром, выявленный до начала противоопухолевой терапии, прогрессировал после введения цитостатических препаратов. По-видимому, одним из механизмов прогрессии является реактивация HBV-инфекции, индуцируемая кортикостероидами [5].

Методом многофакторного анализа установлено, что опухолевая инфильтрация печени ассоциирована со следующими клиническими синдромами: гепатомегалия ($p=0,04$, OR=4,7, 95 % CI 1,0–22,0), спленомегалия ($p=0,005$, OR=11,1, 95 % CI 2,1–59,2) и геморрагический синдром ($p=0,02$, OR=7,5, 95 % CI 1,3–42,3). Однофакторный анализ выявил ассоциацию опухолевого поражения печени с наличием опухолевой интоксикации (OR=5,0, 95 % CI 1,2–21,3), холестатического синдрома (OR=3,0, 95 % CI 1,0–22,7) и тромбоцитопенического синдрома (OR=3,4, 95 % CI 1,0–12,4). Особенностью холестатического синдрома при опухолевом поражении печени явилось преимущественное повышение уровня щелочной фосфатазы – $291,4 \pm 34,8$ Ед/л, по сравнению с показателями без опухолевой инфильтрации – $166,3 \pm 25,7$ Ед/л ($p=0,04$). Выявленные изменения можно расценивать как токсическое повреждение печени, индуцированное, в первую очередь, воздействием химиотерапии, включавшей L-аспарагиназу, 6-меркаптопурин и метотрексат. При биохимическом исследовании крови обнаружены повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина, а также нарушение синтетической функции печени.

При лимфопролиферативных заболеваниях и острых лейкозах обнаружены структурные изменения паренхимы, стромы и системы микроциркуляции печени, обусловленные, в первую очередь, опухолевой инфильтрацией органа (рис. 1), которая наблюдалась в 75 % случаев, часто с нарушением гистоархитектоники, с интенсивной инфильтрацией бластными клетками порталь-

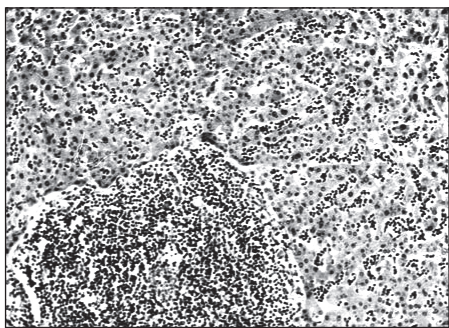


Рис. 1. Микрофото. Индолентная неходжкинская лимфома. Опухолевая инфильтрация печени. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$

ных трактов и синусоидов, крупными очагами пролиферации в паренхиме и перивенулярными «муфтами» из опухолевых клеток. Частота опухолевой инфильтрации печени варьировала, при волосатоклеточном лейкозе она зафиксирована в 100 %, при нелимфобластных острых лейкозах – в 94 %, при неходжкинских лимфомах – в 85 %, при лимфобластных острых лейкозах – в 64%, при паранепротейномических гемобластозах – в 57 % случаев. На фоне химиотерапии опухолевая инфильтрация носила менее выраженный характер с локализацией в портальной строме и синусоидах, без очагов пролиферации в паренхиме.

В зависимости от нозологической формы гемобластоза определялся характер опухолевой инфильтрации печени: при острых лейкозах и волосатоклеточном лейкозе – диффузная опухолевая инфильтрация; при лимфобластном и промиелоцитарном вариантах острого лейкоза – портальный тип; для миелобластного, миеломонобластного и монобластного вариантов острого лейкоза и волосатоклеточного лейкоза характерен портально-синусоидальный тип опухолевой инфильтрации. При индолентных неходжкинских лимфомах наблюдалась неструктурная диффузно-очаговая опухолевая инфильтрация с преобладанием портальной инфильтрации и гетерогенными опухолевыми очагами в паренхиме.

У всех пациентов обнаружена выраженная диффузная дистрофия гепатоцитов, как правило, смешанного генеза, в связи с этим популяция гепатоцитов в изученных образцах ткани печени отличалась значительной гетерогенностью. Обращали на себя внимание выраженный или умеренный ядерный полиморфизм гепатоцитов и, как правило, снижение регенераторного потенциала

паренхиматозных клеток – уменьшение количества гепатоцитов с гиперхромными ядрами, двуйдерных и полиплоидных гепатоцитов; розеткообразующие структуры и пролиферация овальных клеток не обнаруживались. Перстневидные ядра гепатоцитов – косвенный морфологический маркер хронической HBV-инфекции – выявлены в биоптатах 10 пациентов, у 3 из них в сыворотке крови обнаружен HBsAg; отсутствие HBsAg у остальных 7 больных могло быть связано с инфицированием мутантным штаммом вируса.

Липидная дистрофия гепатоцитов зарегистрирована в 2/3 случаев, чаще отмечался микро-везикулярный стеатоз. Выраженность липидной дистрофии гепатоцитов колебалась от минимальной до тотальной: в 1/3 случаев липидная инфильтрация носила диффузный характер, из них у 1/3 больных в анамнезе 2 и более курсов полихимиотерапии либо длительный прием глюкокортикоидов. Крупновезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов, часто с характерным оттеснением ядра к периферии (маркер токсического этанолового воздействия) визуализировалась в случаях алкогольного поражения печени. Очаговая липидная дистрофия гепатоцитов с мелко- и среднекапельными жировыми включениями регистрировалась во всех случаях персистенции HCV-инфекции.

Клеточно-инволютивная дистрофия гепатоцитов обнаруживалась в 1/3 случаев, преимущественно при HCV-инфекции ($p=0,025$, OR=7,5, 95 % CI 1,3–43,8) и алкогольной болезни печени ($p=0,03$, OR=12,0, 95 % CI 1,2–118,1). Гепатоциты характеризовались опустошенной цитоплазмой и резким снижением содержания гликогена. Выраженность клеточно-инволютивной дистрофии усиливалась на фоне полихимиотерапии, что свидетельствовало об угнетении белкового синтеза в клетке. Ацидофильная дегенерация гепатоцитов в сочетании с тельцами Каунсильмена выявлена у пациентов с алкогольным анамнезом, а также у лиц, получавших противоопухолевую терапию.

В 2/3 образцов ткани печени обнаруживался выраженный гепатоцеллюлярный холестаз, ассоциированный с опухолевой инфильтрацией печени ($p=0,03$, OR=5,4, 95 % CI 1,1–25,1). Каналикулярный холестаз (чаще единичные желчные тромбы) наблюдался в 1/3 случаев. Дистрофия эпителия желчных протоков была сопряжена с наличием сопутствующей патологии печени, желчевыводя-

щих путей и/или поджелудочной железы ($p=0,01$, $OR=8,9$, 95 % CI 1,7–47,9) и опухолевой инфильтрации печени ($p=0,03$, $OR=4,4$, 95 % CI 1,1–17,5) по данным многофакторного анализа. У пациентов без опухолевого поражения печени холестаз носил слабо выраженный характер с внутриклеточной локализацией компонентов желчи. В патогенезе внутриклеточного и каналикулярного холестаза, вероятно, играет роль не только эффект цитостатической терапии, инициирующей прогрессирующую деструкцию малых междольковых протоков, но и опухолевая инфильтрация печени, вызывающая очаговую или диффузную обтурацию мелких желчных протоков. Деструктивно-пролиферативные изменения желчных протоков встречались в 1/5 случаев (при желчнокаменной болезни, описторхозном холангите, HCV-инфекции).

Гепатоцеллюлярный гемосидероз, визуализировавшийся в 55 % образцов (чаще минимальный и умеренный – 60 % случаев), как правило, сочетался с наличием сидерофагов и чаще встречался в наблюдениях с анемическим синдромом, получавших гемотрансфузии ($p<0,001$, $OR=8,8$, 95 % CI 2,7–28,5).

Выделены два основных типа альтеративных изменений паренхиматозных клеток. Моноцеллюлярные некрозы, расположенные в различных зонах ацинуса, обычно без воспалительно-клеточной реакции, встречались в половине случаев и ассоциировались с умеренным цитолитическим синдромом ($p=0,05$, $OR=3,0$, 95 % CI 1,0–9,0) и гипербилирубинемией. Массивные некрозы гепатоцитов, обусловленные инфекционным поражением печени в 2/3 случаев ($p=0,02$, $OR=13,0$, 95 % CI 1,4–118,3), ассоциировались с гипербилирубинемией ($p=0,02$, $OR=8,0$, 95 % CI 1,3–48,9), синдромом гепатоцеллюлярной недостаточности ($p=0,05$, $OR=5,6$, 95 % CI 1,0–33,7) и выраженным цитолитическим синдромом. Цитостатическое поражение печени сопровождалось центрлобулярными колликативными некрозами. В 2 случаях имелись множественные обширные внутридольковые очаги казеозного некроза, свидетельствующие о туберкулезном поражении печени. Кроме активации бактериальной инфекции, в синусоидах и/или венах портальных триад у трех пациентов обнаружены колонии грибов (рис. 2), один из пациентов погиб от инфекционно-токсического шока на фоне мукорозного сепсиса.

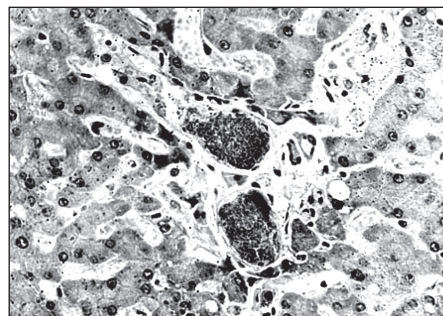


Рис. 2. Микрофото. Острый лимфобластный лейкоз. Кандидозный сепсис: грибковые колонии в сосудах портального тракта. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 350$

Фиброзные изменения стромы в большинстве случаев были распространенными, но нерезко выраженными. В 3/4 случаев выявлялся портальный фиброз, чаще у пациентов без опухолевой инфильтрации печени ($p=0,058$, $OR=7,8$, 95 % CI 1,0–64,5), получивших два или более курсов химиотерапии ($p=0,01$, $OR=6,3$, 95 % CI 1,6–26,2). При этом характерной особенностью ткани печени являлся склероз центральных вен с формированием (при длительной полихимиотерапии) перивенулярного и диффузного перисинусоидального фиброза, т.е. развивалась метаболическая форма фиброза, характерная для токсического повреждения печени. Склероз центральных вен чаще регистрировался у лиц, имевших в анамнезе два или более курсов химиотерапии ($p=0,057$, $OR=8,9$, 95 % CI 1,0–71,2). В половине случаев склероз центральных вен сочетался с перивенулярным фиброзом.

Перивенулярный фиброз и комбинация перивенулярного фиброза с портальным фиброзом чаще обнаруживались при отсутствии опухолевого поражения печени ($p=0,04$, $OR=3,4$, 95 % CI 1,0–11,3). Значительные фиброзные изменения с портальным, перипортальным, перивенулярным и диффузным перисинусоидальным фиброзом, а также с формированием фиброзных септ наблюдались при хронических вирусных гепатитах в сочетании с алкогольным поражением печени ($p=0,02$, $OR=20,8$, 95 % CI 1,6–271,7).

В системе микроциркуляции печени почти во всех случаях определялись выраженные изменения: полнокровие портальных сосудов с плазмостазом, десквамацией эндотелия и нередко паравазальными кровоизлияниями. Визуализировалось расширение синусоидов, умеренное или более выраженное, во многих случаях неравномерное с преобладанием

ектазии периферических синусоидов; наблюдалось расширение пространств Диссе. В просвете дилатированных синусоидов находились эритроциты с явлениями стаза, нередко гемолизированные, нити фибрина, гипертрофированные клетки Купфера, сидерофаги. В единичных случаях резкое нарушение кровенаполнения приводило к распространенным геморрагическим некрозам печени.

В целом, при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях структурные изменения печени характеризуются выраженными дистрофическими и альтеративными изменениями паренхимы органа, снижением регенераторного потенциала гепатоцитов, диффузными умеренными фиброзными изменениями стромы и деструкцией микроциркуляторного русла.

Выделение клинических синдромов при гемобластозах, ассоциированных с опухолевой инфильтрацией печени, имеет большое практическое значение для решения вопросов диагностики, терапии и прогноза. Посредством многофакторного анализа установлены клинические синдромы, ассоциированные с опухолевой инфильтрацией печени при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях: гепато- и спленомегалия, геморрагический синдром. Методом однофакторного анализа показано, что опухолевое поражение печени сопряжено с наличием опухолевой интоксикации, холестатического и тромбоцитопенического синдромов. Формирование выраженного фиброза с портальным, перипортальным, перивенулярным, диффузным перисинусоидальным фиброзом ассоциировано с хроническими вирусными гепатитами и алкогольным поражением печени.

Таким образом, среди факторов поражения печени у пациентов онкогематологических отделений ведущую роль играет специфическая инфильтрация ее опухолевыми клетками [1, 4]. Кроме того, большой вклад в развитие патологических изменений печени вносит интенсивная полихимиотерапия [9], токсические осложнения которой связаны с низкой селективностью действия большинства противоопухолевых препаратов. Несомненное значение имеют нарушения метаболизма и явления интоксикации, патогенетически обусловленные течением гемобластоза и его инфекционных осложнений. Вследствие большого количества парентеральных вмешательств на фоне иммунодепрессивного состояния у онкогематологических больных отмечен высокий уровень инфицирования вирусами гепатита [5]. Наличие

HBV- и HCV-инфекции является фактором, достоверно влияющим на развитие тяжелой печеночной дисфункции у пациентов, получающих химиотерапию [6].

Заключение

При опухолевом поражении печени доминируют клинические синдромы, связанные с прогрессией гемобластоза. Умеренный и выраженный цитолитический синдром обнаруживается до начала химиотерапии при сочетании опухолевого поражения печени и патологии гепатопанкреатобилиарной системы; цитостатическая терапия усугубляет нарушение функции печени. Опухолевая интоксикация, цитостатическая терапия и, в большинстве случаев, специфическая инфильтрация печени определяют развитие диффузной дистрофии и некроза гепатоцитов. Характерен склероз центральных вен с формированием (при длительной полихимиотерапии) перивенулярного и диффузного перисинусоидального фиброза. Опухолевая инфильтрация печени в сочетании с полихимиотерапией индуцирует выраженный сочетанный внутри- и внеклеточный холестаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barth C., Bosse A., Andus T. Severe acute cholestatic hepatitis by infiltration of monoclonal plasma cells in multiple myeloma // *Gastroenterol.* 2005. Vol. 43. P. 1129–1132.
2. Dellon E.S., Morris S.R., Tang W. et al. Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. P. 4089–4092.
3. Hirabayashi K., Shiohara M., Takahashi D. et al. Retrospective analysis of risk factors for development of liver dysfunction in transient leukemia of Down syndrome // *Leuk. Lymphoma.* 2011. Vol. 52 (8). P. 1523–1527.
4. Hicsonmez G., Cetin M., Tuncer A.M. et al. Children with acute myeloblastic leukemia presenting with extramedullary infiltration: the effects of high-dose steroid treatment // *Leuk. Res.* 2004. Vol. 28. P. 25–34.
5. Hui C.K., Cheung W.W., Au W.Y. et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy // *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 1597–1603.
6. Koltan S., Wysocki M., Koltan A. et al. Course of viral hepatitis B and combined B and C hepatitis in children treated for neoplastic diseases // *Med. Sci. Monit.* 2002. Vol. 8. P. 274–279.
7. Lazure T., Miceli-Richard C., Sellam J. et al. Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration // *Virch. Arch.* 2007. Vol. 450. P. 127–129.
8. Masood A., Sallah S. Chronic disseminated candidosis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment // *Leuk. Res.* 2005. Vol. 29. P. 493–501.
9. Nathwani R.A., Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity // *Clin. Liver Dis.* 2006. Vol. 10. P. 207–217.
10. Rubin H. Systemic effects of cancer: role of multiple proteases and their toxic peptide products // *Med. Sci. Monit.* 2005. Vol. 11. P. 221–228.
11. Terjung B., Lemnitzer I., Dumoulin F.L. et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors // *Digestion.* 2003. Vol. 67. P. 138–145.

Поступила 7.09.11